

PARAGH GYÖRGY DR.¹, KISS ZOLTÁN DR.², SZÁLAS MANUÉLA DR.², REIBER ISTVÁN DR.³, FÜLÖP PÉTER DR.¹¹Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Debrecen; I. sz. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen; ²MSD Pharma Hungary Kft. Budapest; ³Fejér Megyei Szent György Kórház IV. Belgyógyászat Anyagcsere Betegségek Részlege

A MAGYAR KARDIOVASZKULÁRIS KONSZENZUS KONFERENCIA IRÁNYELVEINEK ALKALMAZÁSA A MINDENNAPI PRAXISBAN – MULTI GAP 2011

A KARDIOVASZKULÁRIS MORBITÁS ÉS MORTALITÁS CSÖKKENTÉSE ÉRDEKÉBEN ÉLETRE HÍVOTT KONSZENZUS KONFERENCIÁK EGYSGÉES AJÁNLÁSOKAT FOGALMAZTAK MEG A LIPIDSZINTEK JAVÍTÁSA ÉRDEKÉBEN, AMELYEKNEK A NAPI GYAKORLATBA VALÓ SZÉLES KÖRŰ ELFOGADTATÁSA ÉS ISMERTETÉSE IS SZÜKSÉGES. A MULTI GAP-VIZSGÁLAT HÁZIORVOSOK ÉS SZAKORVOSOK KÖRÉBEN VIZSGÁLTA AZ EGYES KOCKÁZATI TÉNYEZŐK ÉS A LIPIDSZINTEK ALAKULÁSÁT, A CÉLÉRTÉKET ELÉRŐ BETEGEK ARÁNYÁT, VALAMINT A TERÁPIÁS SZOKÁSOKAT. ALÁBBI ÖSSZEFoglalónkban a vizsgálat során nyert tapasztalatokról számolunk be. Röviden megállapítható, hogy a javuló tendenciák mellett még a betegek többsége nincs célértéken, különösen az igen magas kockázati csoportban.

Kulcsszavak: MULTI GAP, LDL-koleszterin, célértékek, rizikócsoport

THE ROLE OF GUIDELINES OF HUNGARIAN CONSENSUS CONFERENCES IN DAILY PRACTICE – MULTI GAP 2011. ESTABLISHED TO REDUCE CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY, THE CONSENSUS CONFERENCES HAVE CREATED GUIDELINES TO IMPROVE LIPID LEVELS. THAT GUIDELINES ARE EFFICIENT ONLY IF THEY ARE RECOGNIZED AND USED IN THE DAILY ROUTINE. THE HUNGARIAN MULTI GAP STUDY HAS INVESTIGATED THE CHANGES IN RISK FACTORS, LIPID LEVELS AND THE PROPORTIONS OF PATIENTS ON TARGET LEVELS AMONGST PRIMARY CARE PHYSICIANS AND SPECIALISTS, TOGETHER WITH THE LIPID LOWERING REGIMES EMPLOYED BY THOSE DOCTORS. THIS PAPER SUMMARIZES THE EXPERIENCES OF THE STUDY; HOWEVER, IT SHOULD BE NOTED THAT DESPITE THE IMPROVING TENDENCIES, THE MAJORITY OF THE HYPERLIPIDEMIC PATIENTS ARE NOT ON TARGET LEVELS, ESPECIALLY IN THE VERY-HIGH RISK GROUP.

Keywords: MULTI GAP, LDL-cholesterol, target levels, risk group

A szív-érrendszeri betegségekből származó morbiditás a vezető halálok hazánkban, amelynek csökkentése érdekében a veszélyeztetettségi tényezők befolyásolása kiemelt fontosságú. Ezt felismerve a Magyar Atherosclerosis Társaság kezdeményezésére először 2003-ban Konszenzus Konferenciát hívtunk össze, amelynek a célja az volt, hogy a korábban külön-

böző társaságok által megfogalmazott rizikócsökkentő irányelveket egységsítsük és egy közös, az orvosi cselekvést hatékonyabbá tevő egységes irányelvet fogalmazzunk meg. A sikeres Konszenzus Konferencia után az is egyértelmű volt számunkra, hogy nem elég az egységes célokat megfogalmazni, hanem annak a mindennapi gyakorlatban való széles körű elfogadtatása és

ismertetése is szükséges. Ennek érdekében indítottuk el a CÉL-programot, amelyben háziorvosok vettek részt, önkéntes alapon (1). A résztvevő kollégákat elláttuk egy olyan szoftverrel, amelynek segítségével a betegek rizikó kategóriáit könnyen meghatározhatják, a rizikótól függően pedig terápiás algoritmusokat is kínál a szoftver. A program eredményéről a korábbi

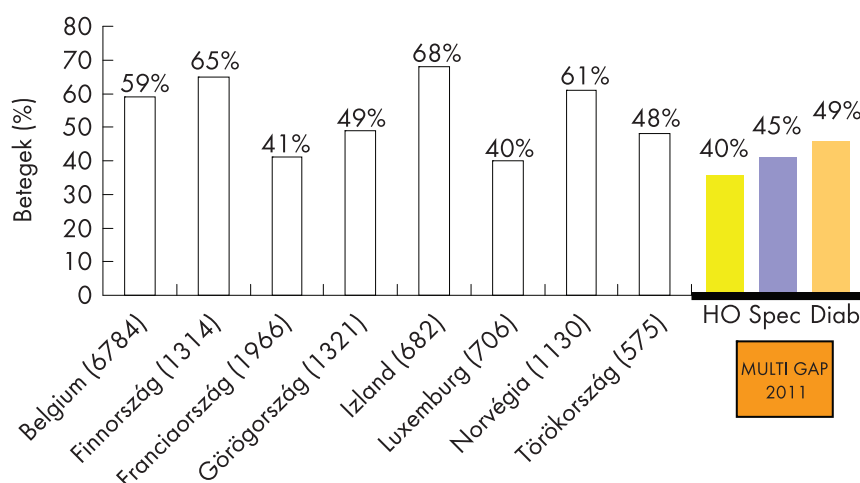
években már részletesen beszámoltunk. Már az induláskor az volt az elképzelésünk, hogy ne csak egy pillanatképet kapjunk a kardiovaszkuláris rizikó csökkentéséről, hanem folyamatban is lássuk azt, hogy a Konszenzus Konferencia ajánlásainak jobb megismerése milyen hatással van a mindennapi gyakorlatra: ezért a beteg követése mellett folyamatosan értékeltük az eredményeket.

2003-at követően minden második évben megrendeztük a Konszenzus Konferenciát, ahol az új evidenciák tükrében módosítottuk ajánlásainkat. 2007-ben a REALITY-vizsgálat keretében elemeztük a helyzetet (2). 2008-ban pedig egy új vizsgálatot indítottunk MULTI GAP (MULTI Goal Attainment Problem) néven, amelyben anonim retrospektív felmérést végeztünk összesen 2010 beteg adatának elemzése alapján (ez a 2010 beteg a 2011-es MULTI GAP-vizsgálatban vett részt). Ebbe a vizsgálatba több mint 200 háziorvos és szakorvos kapcsolódott be. A vizsgálat egyik fő kérdése az volt, hogy a magas és az igen magas rizikócsoporthoz tartozó betegeknél hogyan alakultak a kockázati tényezők, a lipidszintek, az LDL-C, HDL-C, triglicerid és a non-HDL-C-értékek; valamint az, hogy a kezelőorvosok milyen kezelési stratégiát folytattak a hatékony lipidcsökkentés érdekében. Azt is vizsgáltuk, hogy a betegek hány százaléka érte el a célértéket (3).

A MULTI GAP-VIZSGÁLAT

A betegek 83%-a az igen magas kockázati kategóriába tartozott. Ha megnézzük a betegek LDL-C-értékét attól függően, hogy milyen szakorvos kezelte, megállapítható az, hogy a diabetológusok által kezelt betegek közelítettek meg legjobban a 2,5 mmol/l-es LDL-C-célértéket: az általuk kezelt betegek átlag LDL-C-szintje ugyanis 2,61 mmol/l volt. A háziorvosok által kezelt betegek átlag LDL-C-szintje 2,87 mmol/l-nek adódott; a neurológusok által kezelt betegek átlag LDL-C-szintje volt a legmagasabb, 3,12 mmol/l. A belgyógyászok által kezelt betegek átlagos LDL-C-értéke 2,78 mmol/l volt. A betegek HDL-C-szintje minden kezelt csoportban elfogadható volt, átlagértéken 1,27 mmol/l. A trigliceridszint átlagértéke 2 mmol/l volt,

1. ÁBRA: A MEGFELELŐ KOLESZTERINCSSÖKKENTŐ TERÁPIÁVAL SIKERES BETEGEK ARÁNYA LDL-C-CÉLÉRTÉKET ELÉRT BETEGEK ARÁNYA CEPHEUS vs. MULTI GAP 2011



2. ÁBRA: A MEGFELELŐ KOLESZTERINCSSÖKKENTŐ TERÁPIÁVAL A CÉLÉRTÉKET ELÉRT BETEGEK ARÁNYA – MULTI GAP 2011

SZAKTERÜLET	BETEG	TC CÉL-ÉRTÉKEN 4,5 MMOL/L	TC CÉL-ÉRTÉKEN 3,5 MMOL/L	BETEG	LDL-C CÉLÉRTÉKEN 2,5 MMOL/L	LDL-C CÉLÉRTÉKEN 1,8 MMOL/L	BETEG	TRIGLICERID CÉLÉRTÉKEN
HÁZIORVOS	474	31,6%	8,4%	353	39,9%	11,3%	457	46,8%
SZAKORVOS (NEUROLÓGUS NÉLKÜL)	998	36,6%	9,4%	789	45,0%	14,6%	976	40,7%
BELGYÓGYÁSZ	536	34,7%	8,2%	444	44,1%	14,4%	531	40,5%
KARDIOLÓGUS	321	36,4%	11,5%	231	44,6%	14,3%	304	40,8%
DIABETOLÓGUS	141	44,0%	9,2%	114	49,1%	15,8%	141	41,1%
NEUROLÓGUS	154	37,7%	12,3%	88	40,9%	14,8%	147	42,9%
ÖSSZESEN	1626	35,2%	9,4%	1230	43,3%	13,7%	1580	42,7%

amely minden csoportban magasabbnak adódott a kívánatos 1,7 mmol/l-es értéknél. A non-HDL-C-szint minden betegcsoportban magasabb volt a kívánatosnál (<3,3 mmol/l – a nagy CV rizikóban): átlagértéke 3,75 mmol/l volt (3, 4).

A MULTI GAP és a CÉL-programba bevont betegek LDL-C-szintjének változását az idő függvényében vizsgálva megállapítható volt az, hogy 2004-hez képest 1 mmol/l-es LDL-C-szint csökkenés következett be a CÉL-program betegeinél (tapasztalt értékhez képest) (LDL-C 3,8→2,8 mmol/l), amely a kezelt betegcsoportban elért jelentős javulásra utal az elmúlt 8 év

során. A 2008-ban induló MULTI GAP-vizsgálatnál a kiindulási LDL-C-szint 3 mmol/l-ről 2,77 mmol/l-re csökkent 2011-re (5). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a korábbi konszenzus ajánlások egyre nagyobb mértékben kerülnek elfogadásra és a mindennapi gyakorlatban alkalmazásra. Ha a 2009 és 2011 közötti időszakban megtekintjük a háziorvosok és a szakorvosok által alkalmazott gyógyszereket, látható, hogy a betegek többsége valamilyen statinkezelésben részesül, amelyek közül az atorvastatint alkalmazzák a legtöbben. A szakorvosok egyre nagyobb százalékban élnek a kombinációs kezelés lehetőség-

gével, ugyanakkor az atorvastatin átlagos dózisa lényegesen nem változott a 2009–2011 év közötti periódusban, míg a rosuvastatin és a simvastatin átlagos dózisa növekedett. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az orvosok a vizsgált időszakban részben a dózis titrálásával, részben az ezetimib+statin kombinációval törekedtek a célértékek elérésére. Ennek eredményeként a 2,5 mmol/l-es LDL-C-célértéket 2009-ben a betegek 30%-a, 2011-ben pedig már 40%-a érte el.

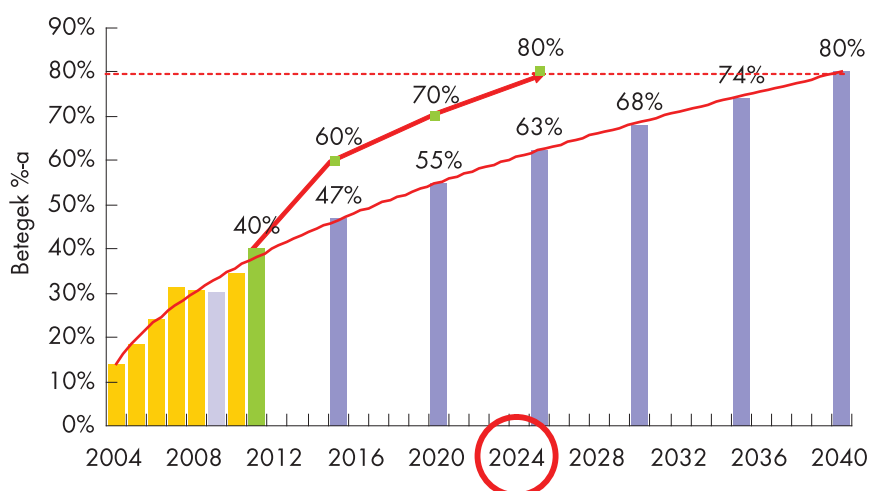
HOL VAGYUNK A TÖBBI EURÓPAI ORSZÁGHOZ VISZONYÍTVA?

2008-ban a 8 európai ország részvételével végzett CEPHEUS-vizsgálatba 2222 beteget vontak be. Ebben a vizsgálatban a betegek 90,4%-a lipidcsökkentő monoterápiában részesült, ennek 84,9%-a statin monoterápiát jelentett. A második leggyakrabban használt lipidcsökkentő szer a fibrát volt. A mi vizsgálatunkban a második leggyakrabban alkalmazott szer az ezetimib volt, amit kombinációs kezelésben használtunk. A CEPHEUS-vizsgálatban a betegek 55%-a, nálunk a betegek 60%-a volt célérték felett. Ha a CEPHEUS-vizsgálatba bevont egyes országok adatait vizsgáljuk az állapítható meg, hogy az íreknél a betegek 68%-a, a finneknél 65%-a, a hollandoknál 61%-a érte el az LDL-C-célértéket. Belgiumban a betegek 59%-a, Görögországban 49%-a, Törökországban pedig 48%-a volt célértéken. Franciaország (41%) és Luxemburg (40%) eredményei hasonlóak a magyar eredményekhez (6) (1. ábra).

AZ IGEN MAGAS RIZIKÓJÚ BETEGEK EREDMÉNYEI, COMPLIANCE

A betegek nagy része (83%) abba a(z) (igen magas) rizikó kategóriába tartozik, amelyben az 1,8 mmol/l-es LDL-C-célértéket kellene elérni. Az általunk vizsgált betegeknél ez az arány csak 11%, ami arra utal, hogy ebben a rizikó kategóriában még igen nagy munka áll előttünk. Amennyiben azt vizsgáljuk, hogy az alkalmazott koleszterincsökkentő terápiával hány betegnél sikerült a célértéket elérni a különböző orvosok által kezelt csoport-

3. ÁBRA: A CÉLÉRTÉKET ELÉRŐ BETEGEK NÖVEKVŐ TENDENCIÁJA ÉS A KÍVÁNTOS NÖVEKEDÉS MÉRTÉKE MULTI GAP 2004–2011 FELMÉRÉS ADATAI ALAPJÁN



tokban, megállapítható az, hogy a háziorvosok által kezelt körében 39,9% érte el a 2,5 mmol/l-es célértéket, míg 11,3% volt csak az 1,8 mmol/l-es LDL-C-célértéken (2. ábra). A belgyógyászok által kezelt körében ezek az arányok 44,1%-nak és 14,4%-nak adódtak. Hasonló eredmény figyelhető meg a kardiológusok által gondozott betegeknél. A legnagyobb százalékban a diabetológusok által kezelt betegek érték el a célértéket (49,1% és 15,8%), a neurológusok által kezelt betegek a 2,5 mmol/l-es célértéket 40,9%-ban, míg az 1,8 mmol/l-es értéket 14,8%-ban érték el. A fenti adatok arra utalnak, hogy nemcsak a háziorvosi gyakorlatban vannak elmaradások, hanem a szakorvosoknál is, azaz a szakorvosok körében is jobban kell tudatosítani a hatékony lipidcsökkentés jelentőségét.

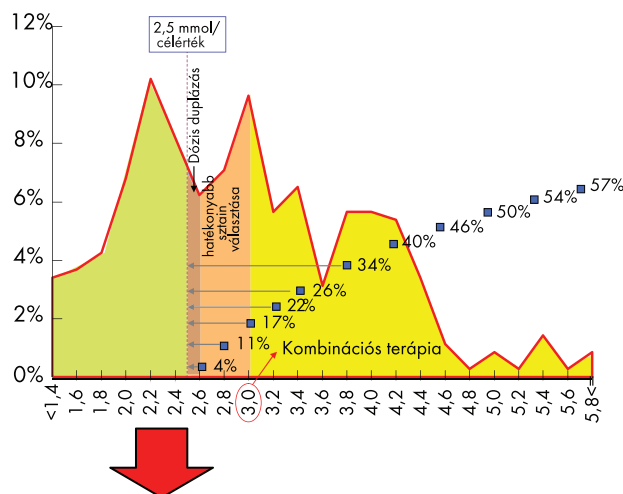
A célérték elérésében a gyógyszeres terápia hatékonyságát nagyban befolyásolja a beteg együttműködése, ugyanis a rossz compliance nyilvánvalóan rontja a kezelés hatékonyságát. A kezelőorvosok által megítélt compliance-t 1-100%-os kategóriákba osztva megfigyelhető az, hogy a kezelőorvossal 100%-osan együttműködő betegek körében 42% érte el a célértéket, míg a 60%-os együttműködésű betegeknél csak 20%. A 22%-os különbség a két csoport között arra hívja fel a figyelmet, hogy a mindennapi gyakorlatban erre is oda kell figyelni, hiszen ez is jelentős mértékben javíthatja a célértéket elért betegek arányát (3. ábra).

AJÁNLÁSOK A HATÉKONYABB LIPIDCSÖKKENTÉS ÉRDEKÉBEN

Az LDL-C-szint csökkentésének dinamikáját és az elmúlt évek tendenciáit figyelembe véve megállapítható, hogy betegeink 80%-a csak 2040-re érné el a célértéket, míg 2020-ban pedig még csak a 55%-uk lenne a 2,5 mmol/l-es célértéken (3. ábra). Érdemes lenne a növekvő tendenciát fokozni, így pl. 2024-re már elérni a 80%-os rátát. Így annak érdekében, hogy minél hamarabb és minél nagyobb arányban ériék el a betegeink a célértéket, hatékonyabb segítséget kell nyújtanunk a kollégák számára. Ehhez járul hozzá a MULTI GAP és más nagyobb tanulmányok eredményei alapján az a táblázat, amelyben a kiindulási LDL-C-szinttől függően javaslatot tudunk adni arra vonatkozóan, hogy mikor milyen típusú kezeléssel érhetik el a betegek a legnagyobb valószínűséggel a kívánt értéket. Így például amennyiben a kiindulási LDL-C-szint 2-2,4 mmol/l között van, de a cél 1,8 mmol/l, akkor a statin dózisának duplázása, vagy hatékonyabb statin választása a kívánatos. Abban az esetben, ha a kiindulási LDL-C 2,6 mmol/l felett van, a kombinációs kezelés nyújthat reális alternatívát a célérték elérésére. 2,5 mmol/l-es kívánatos célérték esetén 2,6 és 3 mmol/l-es kiindulási LDL-C-nél a statin adagjának duplázása, vagy hatékonyabb statinválasztás ajánlatos; 3,2 mmol/l-es kiindulási LDL-C-szint felett pedig kombinációs kezelés a kívánatos (4.

4. ÁBRA: TERÁPIÁS IRÁNYMUTATÓ MÁR STATINNAL KEZELT NAGY CV RIZIKÓJÚ BETEGEK RÉSZÉRE A 2,5 MMOL/L-ES LDL-C- CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉHEZ

- Egyszerű táblázat
- Segíti a további hatékony terápiaválasztást
- Nincs szükség számolásra
- Külön találhatóak az igen nagy és a nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező, kezelt betegek



LDL-iránymutató statinnal kezelt betegeknek*					
Mért LDL-C érték a statin-kezelés után	Szükséges %-os LDL-C-csökkentés	Ha a célérték 1,8 mmol/l LDL-C-szint A beteg igen magas kardiovaszkuláris kockázattal rendelkezik	Mért LDL-C érték a statin-kezelés után	Szükséges %-os LDL-C-csökkentés	Ha a célérték 2,5 mmol/l LDL-C-szint A beteg magas kardiovaszkuláris kockázattal rendelkezik
2	10%	Statindózis duplázása	2		Nincs szükség a terápia módosítására.
2,2	18%	Hatékonyabb statin választása (sz.e. nagy dózisban)	2,2		Rendszeresen – 3 havonként – koleszterinszint-kontroll
2,4	25%		2,4		
2,6	31%	Kombinációs terápia az irányelv alapján (ezetimib, fibrát, nikotinsav statinnal való kombinációja)	2,6	4%	Statindózis duplázása
2,8	36%		2,8	11%	Hatékonyabb statin választása (sz.e. nagy dózisban)
3	40%		3	17%	
3,2	44%		3,2	22%	Kombinációs terápia az irányelv alapján (ezetimib, fibrát, nikotinsav statinnal való kombinációja)
3,4	47%		3,4	26%	
3,6	50%		3,6	31%	
3,8	53%		3,8	34%	
4	55%		4	38%	

* Klinikai vizsgálatok alapján várható átlagos hatások. A tényleges eredmény egyénenként eltérhet.

ábra). Amennyiben ezekkel a lehetőségekkel megfelelően tudunk élni, betegeink közül egyre többen érik el a

kardiovaszkuláris kockázat szempontjából meghatározó kívánatos LDL-C-célértéket; ezáltal csökkenthetjük a

kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást. A munka java azonban még hátravan.

IRODALOM

1. Pados Gy, Karádi I, Paragh Gy, et al. A Magyar Terápiás Konszenzus irányelvi gyakorlati megvalósításának vizsgálata és befolyásolás: a CÉL program. Háziorvos Továbbképző Szemle 2005; 10: 226–231.
2. Paragh Gy, Márk L, Zámolyi K, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Hungary.

- The Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) Study. Clin Drug Invest 2007; 27: 647–660.
3. Reiber I, Paragh Gy. Hol járunk a lipid-célértékek elérésében – a Magyar Multi GAP. Egy újabb vizsgálat eredményei a lipidcsökkentő kezelés alkalmazásáról, hatékonyságáról. Metabolizmus 2009; 2: 60–66.
4. Pados Gy, Audikovsky M. Konszenzustól a végrehajtásig a kardiovaszkuláris prevenció lipid vonatkozásainak tükrében.

ben. Metabolizmus 2010; 8(4): 209–214.

5. Márk L, Paragh Gy, Karádi I, et al. An attempt to make lipid-lowering therapy more effective in Hungary. The results of MULTI GAP 2010 and the Plus Program. Arch Med Sci 2011; 5: 760–766.
6. Ferrières J, Gousse ET, Fabry C, et al. Assessment of lipid-lowering treatment in France – the CEPHEUS study. Arch Cardiovasc Dis 2008; 101 (9): 557–563.